

Д.Ю. Овсянников^{1,2}, Ю.Ю. Новикова^{1,2}, Д.С. Абрамов³, А.Е. Анджели²,
А.А. Глазырина^{1,2}, М.Г. Кантемирова^{1,2}, А.Н. Кисляков², Е.С. Крышова²,
С.Х. Курбанова², Е.Е. Петряйкина^{1,2,4}, А.Ю. Ртищев^{1,2,4}, Ж.Г. Тугай¹,
А.В. Харьков², М.П. Шалатонин²

ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19): КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ, ²ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС), ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), имеющий признаки болезни Kawasaki (БК) и синдрома токсического шока, четко очерченные диагностические критерии, – самое тяжелое проявление COVID-19 в детском возрасте. ДМВС является аналогом цитокинового шторма при COVID-19 у детей. В статье представлено клиническое наблюдение ребенка с ДМВС с легальным исходом. Клинико-anamnestические данные, результаты лабораторно-инструментальных методов исследования позволили диагностировать ДМВС у девочки 2 лет с полной формой БК. Приведены результаты аутопсии, подробного микроскопического исследования, выявившего системный васкулит сосудов мелкого и среднего калибра, воспалительные инфильтраты в разных органах, проведены клинико-морфологические сопоставления.

Ключевые слова: детский мультисистемный воспалительный синдром, COVID-19, болезнь Kawasaki, клиническое наблюдение, патологическая анатомия.

Цит.: Д.Ю. Овсянников, Ю.Ю. Новикова, Д.С. Абрамов, А.Е. Анджели, А.А. Глазырина, М.Г. Кантемирова, А.Н. Кисляков, Е.С. Крышова, С.Х. Курбанова, Е.Е. Петряйкина, А.Ю. Ртищев, Ж.Г. Тугай, А.В. Харьков, М.П. Шалатонин. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 119–126.

D.Yu. Ovsyannikov^{1,2}, Yu.Yu. Novikova^{1,2}, D.S. Abramov³, A.E. Angel²,
A.A. Glazyrina^{1,2}, M.G. Kantemirova^{1,2}, A.N. Kislyakov², E.S. Kryshova²,
S.Kh. Kurbanova², E.E. Petryaykina^{1,2,4}, A.Yu. Rtishchev^{1,2,4}, Zh.G. Tigai¹,
A.V. Kharkin², M.P. Shalatonin²

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19): CLINICAL AND MORPHOLOGICAL COMPARISONS

¹Peoples' Friendship University of Russia, ²Morozov Children's City Clinical Hospital,
³National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev,
⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф. педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы народов, врач пульмонолог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»
Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел.: (495) 959-88-00, доб. 1508,
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
Статья поступила 28.09.20,
принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Ovsyannikov Dmitry Yurievich – MD, head of the Pediatrics Department, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia; pulmonologist of the Morozov Children's City Clinical Hospital
Address: Russia, 117198, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 6
Phone: (495) 959-88-00, ext. 1508,
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
Received on Sep. 28, 2020,
submitted for publication on Nov. 24, 2020.

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with new coronavirus infection (COVID-19), with signs of Kawasaki disease (KD) and toxic shock syndrome, well-defined diagnostic criteria, is the most severe manifestation of COVID-19 in pediatric patients. MIS-C is analogous to the cytokine storm in children with COVID-19. The article presents a clinical observation of a child with MIS-C with a lethal outcome. Clinical and anamnestic data, the results of laboratory and instrumental research allowed to diagnose MIS-C in a 2-year-old girl with full KD form. Autopsy results, detailed microscopic examination, which revealed systemic vasculitis of small and medium-sized vessels, inflammatory infiltrates in different organs, are presented, clinical and morphological comparisons are made.

Keywords: *pediatric multisystem inflammatory syndrome, COVID-19, Kawasaki disease, clinical observation, pathological anatomy.*

Quote: *D.Yu. Ovsyannikov, Yu.Yu. Novikova, D.S. Abramov, A.E. Angel, A.A. Glazyrina, M.G. Kantemirova, A.N. Kislyakov, E.S. Kryshova, S.Kh. Kurbanova, E.E. Petryaykina, A.Yu. Rtishchev, Zh.G. Tigai, A.V. Kharkin, M.P. Shalatonin. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with new coronavirus infection (COVID-19): clinical and morphological comparisons. PEDIATRIA n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 119–126.*

В конце декабря 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, приводящим к тяжелому острому респираторному синдрому [1]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию COVID-19. Доля заболевших детей невысока. Так, по данным Z. Wu и соавт., в Китае среди 72 314 случаев COVID-19 на детей в возрасте младше 10 лет и 11–18 лет приходилось менее 1% (416 и 549 случаев соответственно) [2]. Клинические проявления у большинства детей, как правило, менее тяжелые, чем у взрослых [3, 4]. Однако с марта 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 в странах Европы (Италия, Франция, Швейцария, Великобритания) и США стали появляться сообщения о вспышках заболевания, соответствующего критериям болезни Кавасаки (БК), сопровождаемого развитием выраженного гипервоспалительного ответа, связанного с инфицированием коронавирусом, вызвавшим вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). У некоторых детей наблюдались признаки синдрома токсического шока, миокардита с кардиогенным шоком [3, 5–7]. В связи с тем, что данное заболевание было описано впервые, в публикациях встречались такие названия, как «Кавашок (Kawashocky)», «Коронасаки (Coronasacki)», «гипервоспалительный шок у детей с COVID-19», «Кавасакиподобное заболевание», «педиатрическое COVID-19-ассоциированное воспалительное заболевание», «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром», «мультисистемный воспалительный синдром у детей», «детский мультисистемный воспалительный синдром» (ДМВС) [6–11]. По данным систематического обзора, включающего результаты наблюдений 662 детей с ДМВС из 39 обсервационных исследований, опубликованных в зарубежной литературе, частота летальных исходов составляет 1,7% [12].

ДМВС, возникающий на 1–6-й неделе от начала COVID-19, расценивают в качестве

постинфекционного осложнения данной инфекции и ее проявления, что отражено в многочисленных синонимах ДМВС и связано с возможностью установления данного диагноза пациентам с положительными результатами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или серологических тестов [11, 13, 14]. Патогенез и патологоанатомическая картина COVID-19 характеризуются развитием тромбовоспаления, генерализованной микроангиопатии в виде деструктивно-пролиферативного вирусного васкулита и коагулопатии с вторичным поражением кожи, внутренних органов, ЦНС, гемофагоцитозом [15, 16]. В максимальной степени данные изменения у пациентов детского возраста выражены при ДМВС.

Цель настоящей публикации – клинико-морфологические сопоставления при данном заболевании на основании анализа клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных и результатов патологоанатомического исследования у погибшей девочки 2 лет с ДМВС, полной формой БК, госпитализированной в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ) ДЗМ в мае 2020 г.

Ниже представляем наше наблюдение.

Девочка, 2 лет 4 мес., была госпитализирована в МДГКБ 18 мая 2020 г. Из анамнеза известно, что в апреле у матери и у бабушки имели место легкие проявления респираторной инфекции, к врачу не обращались, обследование на COVID-19 не проводилось. У ребенка с 10 мая 2020 г. появилась фебрильная лихорадка с последующей нормализацией температуры тела, с 13 мая – выраженный отек шеи слева (лимфаденит), с 17 мая – отек шеи с двух сторон, температура тела вновь поднималась до фебрильных значений, при второй волне лихорадки была назначена антибактериальная терапия (кларитромицин). На 9-й день фебрильной лихорадки, после начала приема антибиотика, у девочки появились сыпь на ладонях, стопах, кашицеобразный стул. Ребенок был госпитализирован в МДГКБ с направляющим диагнозом «инфекционный мононуклеоз».

При поступлении состояние ребенка было средней тяжести. Масса тела 14 кг. Рост 86 см. Температура

тела 38,1⁰ С. Кожные покровы бледные, мелкоточечная сыпь на ладонях и стопах, склерит, хейлит, гиперемия ротоглотки. Отмечалось увеличение лимфатических узлов шеи: слева размером до 3 см, справа – до 2 см, плотно-эластической консистенции, болезненные при пальпации, не спаяны с окружающими тканями. Носовое дыхание незначительно затруднено. В легких дыхание пуэрильное, хрипы не выслушивались. ЧДД 26 в минуту, SpO₂ 97%. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 120 в минуту. Живот мягкий, печень выступала из-под края реберной дуги на 2,5 см, селезенка – на 0,5 см.

В клиническом анализе крови лейкоцитоз 22,3×10⁹/л, нейтрофилез (90%), лимфопения (6%), эритроциты 5,4×10¹²/л, гипохромия, микроцитоз, Hb 128 г/л, тромбоциты 304×10⁹/л, СОЭ 35 мм/ч. В общем анализе мочи протеинурия 0,7 г/л, относительная плотность 1040 г/л. В биохимическом анализе крови гипопроteinемия (61 г/л), гипоальбуминемия (29 г/л), значительное повышение уровня СРБ (117,7 мг/л, норма 0–9 мг/л), в пределах референтных значений АЛТ (15,6 Ед/л), АСТ (14 Ед/л), ЛДГ (211 Ед/л), мочевины (1,9 ммоль/л), креатинин (25,4 мкмоль/л); в коагулограмме повышение уровня фибриногена до 4,82 г/л (норма 1,88–4,13 г/л), D-димера – до 1181 нг/мл (норма до 230 нг/мл), удлинение протромбинового времени до 17,8 с (норма 9,9–13,4 с), увеличение МНО до 1,57 (норма 0,75–1,25). При проведении ПЦР мазка отделяемого из носо- и ротоглотки РНК SARS-CoV-2 – не обнаружено. Иммуноферментный анализ (ИФА) крови: IgM к SARS-CoV-2 4,59 ед/мл (референтные значения 0,00–0,99 ед/мл), IgG к SARS-CoV2 3,35 ед/мл (референтные значения 0–10 ед/мл). По данным УЗИ лимфатических узлов, признаки двустороннего шейного лимфаденита без признаков абсцедирования.

На основании клинико-лабораторных данных проводился дифференциальный диагноз между БК, ДМВС, ассоциированным с COVID-19, дебютом системного варианта ювенильного идиопатического артрита, инфекционным мононуклеозом, энтеровирусной инфекцией, сепсисом.

Ребенку была назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон 100 мг/кг/сут внутривенно), ацетилсалициловая кислота (АСК 250 мг 4 раза в сутки – 70 мг/кг/сут внутрь), инфузионная терапия глюкозосолевыми растворами.

ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 157–176 уд/мин. По данным ЭхоКГ отмечалось умеренное снижение (60%) фракции выброса левого желудочка (ЛЖ, норма более 65%). Морфометрические показатели ЛЖ в норме: конечно-диастолический размер (КДР) 30 мм, конечно-систолический размер (КСР) 21 мм, индексированный конечный диастолический объем (КДО) 60 мл (норма 20–65 мл). Коронарные артерии: не изменены: левая коронарная артерия расположена в типичном месте (на 5 часах), диаметр ствола 2,3 мм (норма 1–3,3 мм) Z-score 0,63, передняя нисходящая ветвь 1,7 мм Z-score 0,31, огибающая ветвь 1,4 мм Z-score –0,34; правая коронарная артерия расположена в типичном месте (на 11 часах), диаметром в проксимальном сегменте до 2,3 мм (норма 0,6–2,9 мм) Z-score 1,28.



Рис. 1. Сыпь, отечность ладоней у наблюдаемой пациентки.

УЗИ брюшной полости и почек: гепатоспленомегалия, количественная мезентериальная лимфаденопатия, свободная жидкость в межпетлевых пространствах в умеренном количестве.

По данным серологического обследования (ИФА) были обнаружены сомнительные титры антител к раннему антигену вируса Эпштейна–Барр.

На 11-й день от начала заболевания у девочки сохранялась фебрильная лихорадка, отмечалось усиление выраженности сыпи с концентрацией вокруг коленных суставов, ребенок был консультирован ревматологом. В связи с длительной лихорадкой, поражением глаз по типу склерита, наличием хейлита, шейного лимфаденита, эритематозной сыпи (рис. 1), пастозности и эритемы ладоней и стоп ребенку установлен диагноз полной формы БК. Была назначена терапия иммуноглобулином для внутривенного введения (ИГВВ, 2 г/кг, непрерывная инфузия), далтепарин натрия (100 Ед/кг 2 раза в сутки), продолжена терапия АСК.

На 12-й день болезни на фоне введения ИГВВ у ребенка фебрильная лихорадка не купировалась, появились общий отечный синдром (отечность лица, век), олигоанурия. Введение ИГВВ было приостановлено, в последующем терапия ИГВВ в курсовой дозе 28 г была проведена в полном объеме. Отмечена отрицательная динамика лабораторно-инструментальных показателей. В клиническом анализе крови лейкоциты 13,9×10⁹/л, нейтрофилез (91%), лимфопения (3%), анемия (эритроциты 3,7×10¹²/л, Hb 87 г/л), тромбоцитопения (100×10⁹/л), СОЭ 27 мм/ч. В биохимическом анализе крови прогрессировали гипопроteinемия (50 г/л), гипоальбуминемия (19 г/л), диспротеинемия – повышение уровня α₁-глобулинов (13,7%, норма 2,6–5%), α₂-глобулинов (16,9%, норма 4,9–10,5%), γ-глобулинов (24,8%, норма 9,7–18,9%), значительно возрос уровень СРБ (441 мг/л), зарегистрированы гипертриглицеридемия (2,24 ммоль/л, норма 0,45–1,7 ммоль/л), повышение уровня ферритина (62,7 мкг/л, норма 6–60 мкг/л), тропонина I (83,2 пг/мл, норма до 10 пг/мл), мочевины (8,6 ммоль/л, норма 1,1–4,6 ммоль/л), гипокалиемия (2,6 ммоль/л). Было зарегистрировано почти 90-кратное увеличение уровня интерлейкина (ИЛ) 6 в крови (572 пг/мл, норма – 0–6,4 пг/мл). По данным ЭхоКГ также отрицательная динамика в виде снижения фракции выброса ЛЖ до 47%, при этом коронарные артерии не были изменены, диаметр прежних размеров. Выявленные лабораторно-инструментальные

признаки свидетельствовали о развитии дисфункции ЛЖ на фоне течения миокардита. По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки – увеличение кардиоторакального индекса до 0,57, перибронховаскулярные инфильтративные изменения.

В последующие дни в состоянии сохранялась отрицательная динамика: не купировалась фебрильная лихорадка (температура тела 38,8⁰ С), ребенок был вялым, прогрессировал отечный синдром (генерализованные отеки лица, век, асцит). В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушивались, выросла одышка, ЧДД 40 в мин. Тоны сердца приглушены, ЧСС 147 в минуту. Артериальная гипотензия (артериальное давление 85/60 мм рт. ст.) Анурия в течение 22 ч. Учитывая анурию, генерализованные отеки, выраженную гипоальбуминемию, ребенку с целью повышения онкотического давления плазмы крови проведена трансфузия альбумина, назначен фуросемид (2 мг/кг внутривенно струйно), установлен мочевого катетер. В связи с отсутствием мочи на фоне проводимых мероприятий, нарастанием гипокалиемии, отечного синдрома ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При поступлении в ОРИТ состояние тяжелое, сознание поверхностное (оглушение). Кожные покровы бледные, периферические отеки на лице, кистях, голенях, стопах, симптом белого пятна 4 с. Дыхание самостоятельное, жесткое, проводные хрипы. ЧДД 60 в минуту. Отмечалась одышка смешанного характера. Тоны сердца приглушены. ЧСС 143 в минуту. Артериальная гипотензия (артериальное давление 75/43 мм рт. ст.). Кормление через зонд. Учитывая артериальную гипотензию, ребенку был установлен центральный венозный катетер, начато введение допамина в дозе 8 мкг/кг/мин, произведена смена антибактериальной терапии (цефтриаксона на цефепим 100 мг/кг/сут внутривенно). На 13-й день болезни отрицательная динамика в виде прогрессирования дыхательной недостаточности, снижения SpO₂ до 93%. Развился парез кишечника. Выявлялся смешанный лактат-ацидоз (рН 7,1, лактат 6 ммоль/л). Учитывая неэффективность проводимых лечебных мероприятий и ИГВВ, после исключения бактериального процесса была начата пульс-терапия метилпреднизолоном 10 мг/кг/сут. Кроме этого, была усилена диуретическая терапия (фуросемид 10 мг/кг/сут внутривенно капельно со скоростью 1 мл/ч), вновь произведена смена антибактериальной терапии на меропенем (120 мг/кг/сут внутривенно) и линезолид (30 мг/кг/сут внутривенно).

По данным КТ органов грудной клетки в обеих плевральных полостях выпот справа толщиной до 10 мм, слева – до 4 мм; на фоне выпота и незначительной компрессии нижних отделов легких справа в S₁₀ определяется группа фокусов «матового стекла» с тенденцией к слиянию, слева – единичные очаги, представленные паттерном «матового стекла». В клиническом анализе крови лейкоцитоз (24,8×10⁹/л), нейтрофилез (76%), лимфопения (13%), анемия (эритроциты 3,52×10¹²/л, Hb 84 г/л), тромбоцитопения (68×10⁹/л), СОЭ 18 мм/ч. В биохимическом анализе крови гипопротейнемия (49,2 г/л), гипоальбуминемия (22,4 г/л), гипокалиемия (2,8 ммоль/л),

нарастание уровня мочевины (12,2 ммоль/л), повышение уровня СРБ (141 мг/л). По данным ЭхоКГ, на вазопрессорной поддержке фракция выброса ЛЖ на нижней границе нормы (60%), коронарные артерии интактны. По данным УЗИ почек, надпочечников, забрюшинного пространства признаки увеличения размеров обеих почек, умеренных диффузных изменений в почечных синусах и паренхиме, отечных изменений стенок лоханок, дилатации лоханок. В связи с нестабильной гемодинамикой была расширена кардиотоническая поддержка, к терапии подключены адреналин, норадреналин, произведена интубация трахеи, начата заместительная почечная терапия – сеанс постоянной вено-венозной гемодиализации. На 14-й день болезни состояние крайне тяжелое, прогрессия полиорганной недостаточности. Была зафиксирована прогрессирующая жизнеугрожающая брадикардия с переходом в асистолию, отсутствием пульса на магистральных сосудах, отсутствием сознания. Реанимационные мероприятия не имели эффекта, констатирована смерть. Был установлен следующий окончательный клинический диагноз: «основное заболевание: БК, полная форма (фебрильная лихорадка, склерит шейный лимфаденит, эритема ладоней и стоп, сыпь, миокардит); осложнения: острая почечная недостаточность, отек вещества головного мозга, двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность III степени, сердечно-сосудистая недостаточность, парез кишечника».

При проведении аутопсии на макроскопическом уровне основные изменения сводились к проявлениям синдрома системного воспалительного ответа небактериальной природы с полиорганной недостаточностью. Основными пострадавшими органами на макроскопическом уровне были определены легкие (имели место признаки острой фазы диффузного альвеолярного повреждения), сердце (признаки миокардита), почки («шоковые» почки).

При микроскопическом исследовании в ткани легких была обнаружена картина диффузного интерстициального воспаления (десквамативная интерстициальная пневмония) и тотального диффузного альвеолярного повреждения. В межальвеолярных перегородках отмечена инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и в меньшей степени сегментоядерными нейтрофильными лейкоцитами, включая незрелые формы последних – миелоциты и метамиелоциты. Просветы альвеол были заполнены слущенным альвеолярным эпителием, многочисленными альвеолярными макрофагами, местами эритроцитами. В значительной части альвеол визуализировались гиалиновые мембраны (рис. 2а). Особо следует отметить наличие патологических изменений легочных и других сосудов, проявившихся в виде полиангиита с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра. В среднекалиберных сосудах была отмечена воспалительная клеточная инфильтрация их стенок, а в мелких – краевое стояние лейкоцитов и деструкция стенки сосудов, соответствующая микроскопическому паттерну лейкоцитокластического васкулита (рис. 2б). Гистологически данный вид васкулита характеризуется воспалением мелких сосудов, в кото-

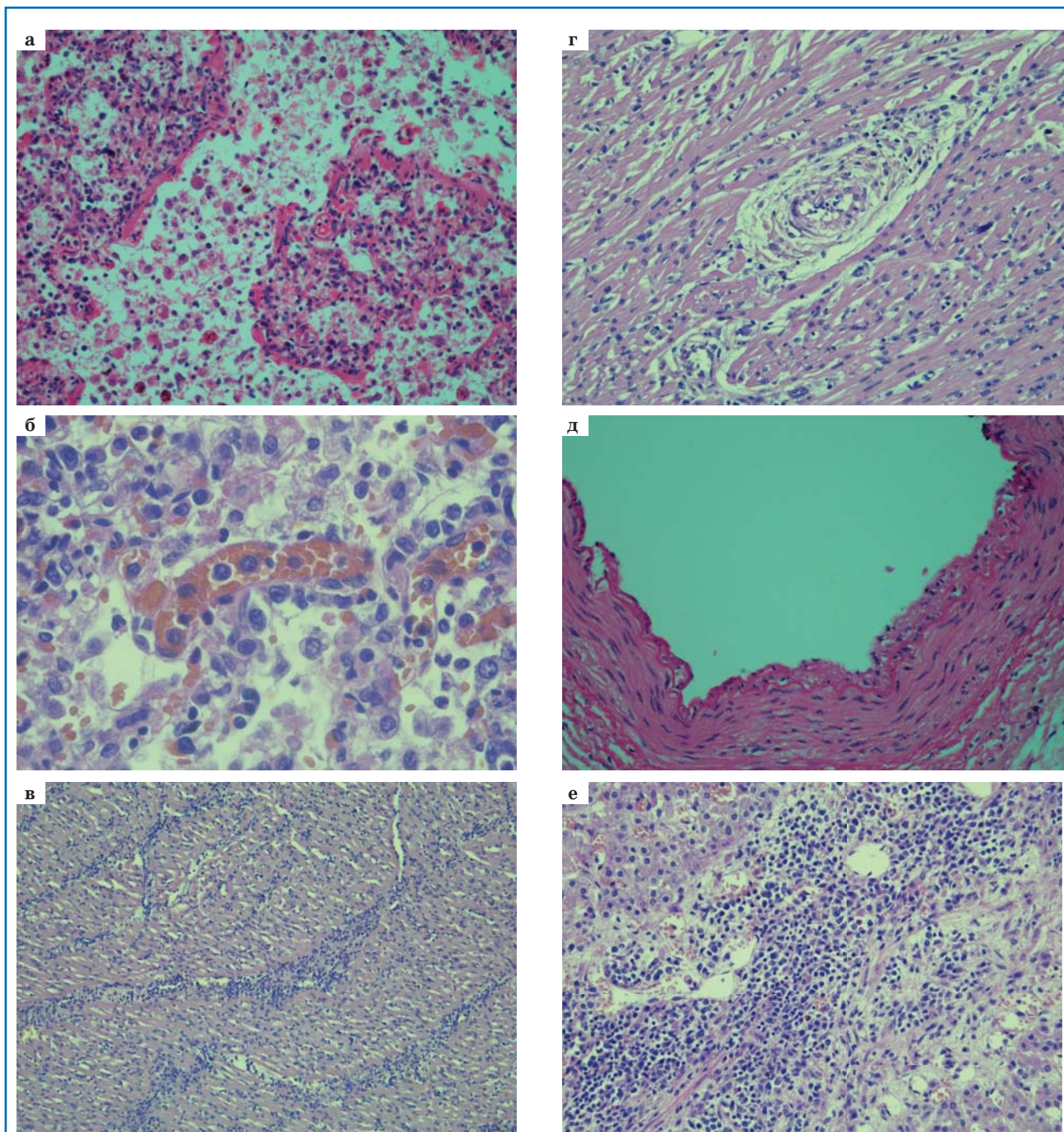


Рис. 2. Результаты аутопсии (микроскопическое исследование): а – по контурам альвеол определяются гиалиновые мембраны, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; б – в мелких сосудах легких отмечается деструкция стенок, в их просвете краевое стояние лейкоцитов, окраска гематоксилином и эозином, ув. 600; в – полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация миокарда, повреждение волокон миокарда, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100; г – деструктивный васкулит мелко- и среднекалиберных сосудов в толще миокарда, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200; д – в коронарных артериях воспалительная инфильтрация местами встречается только в эндотелии, окраска гематоксилином и эозином, ув. 400; е – преимущественно в мозговом, частично в корковом веществе надпочечников определяется выраженная инфильтрация воспалительными клеточными элементами, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

рых воспалительный инфильтрат представлен нейтрофилами. После дегрануляции нейтрофилы погибают и, подвергаясь распаду, образуют инфильтрат. Данный процесс получил название «лейкоцитоклазия». Хотя изолированный лейкоцитокластический ангиит кожи протекает без проявлений системного васкулита и гломерулонефрита, в редких случаях он может затрагивать мелкие сосуды не только кожи, но и других органов [17].

Значительные воспалительные изменения были обнаружены в сердце, преимущественно в миокарде.

Они сводились к отеку, выраженной смешанно-клеточной воспалительной инфильтрации, представленной макрофагами, лимфоцитами и гранулоцитами, включая миелоциты и метамиелоциты. Вследствие выраженного воспаления наблюдались фрагментация и деструкция волокон миокарда (рис. 2в). Эндокард был инфильтрирован воспалительными клетками лишь фокально. В перикарде отмечена выраженная реактивная пролиферация мезотелия на фоне воспалительного процесса, в сосудах миокарда – воспалительно-некротические изменения, соответствующие

деструктивному ангииту, паттерну лейкоцитокластического васкулита (рис. 2г). В коронарных артериях обнаружена лишь очаговая полиморфно-клеточная инфильтрация эндотелия без повреждения мышечного слоя сосудов. При этом внутренняя эластическая мембрана коронарных артерий, имея начальные признаки деструкции, была преимущественно сохранна. Признаков аневризматического повреждения не было обнаружено на всем протяжении исследованных правой и левой венечных артерий (рис. 2д).

В почках наблюдались значительные воспалительные инфильтраты в интерстиции (интерстициальный нефрит), подобные описанным выше, а также распространенные некрозы извитых канальцев. В почечных сосудах мелкого и среднего калибра также обнаружены микроскопические признаки лейкоцитокластического васкулита. В лоханке почки обширные воспалительные инфильтраты, эпителий десквамирован. Отдельного внимания заслуживает лимфоцитарный инфильтрат, расположенный в ткани надпочечников, – адреналит – крайне редкий патологический процесс, при этом воспалительная инфильтрация была обнаружена в мозговом и корковом веществе надпочечников (рис. 2е).

В ткани головного мозга определялись лишь единичные мелкие воспалительные инфильтраты. Самые значительные изменения в ЦНС были выявлены в мозговых оболочках и сосудистых сплетениях желудочков. В оболочках головного мозга визуализировалась значительная диффузная инфильтрация макрофагами, моноцитами, лимфоцитами, плазматическими клетками и гранулоцитами различной степени зрелости. В то время как при макроскопическом исследовании изменения в желудочках трактовались как серозно-гнойный венит, микроскопическое исследование не выявило инфекционных агентов в зоне инфильтрации. В сосудистых сплетениях желудочков имели место очаги некрозов вследствие тромбоза сосудов и деструктивного ангиита.

Изменения в лимфатических узлах различных групп оказались стереотипны и сводились к делимфатизации, деплетированию лимфоидной ткани и отеку стромы. В лимфатических узлах различных групп определялись признаки гемофагоцитоза, феномен аутоцитотоксии. Тимус с явлениями акцидентальной инволюции: резко истощен, тельца Гассалья немногочисленные, мелкие, определяется значительный стромальный отек. Селезенка также с признаками значительного количественного уменьшения объема белой пульпы, красная, напротив, была значительно расширена. Костный мозг с повышенной клеточностью за счет резкого «раздражения» миелоидного ростка. Зрелые формы практически отсутствуют, при этом резко увеличено количество переходных незрелых форм. В костном мозге и в лимфатических узлах наблюдаются признаки гемофагоцитоза.

Отдельно как проявление крайне выраженного мультисистемного воспалительного синдрома следует отметить наличие очаговых или диффузных инфильтратов жировой параорганной клетчатки различных локализаций. В отдельных фокусах такого воспаления определялись некротические зоны. «Географические»

структуры таких воспалительно-некротических очагов позволяют предполагать, что они могли возникнуть на месте предсуществовавших лимфатических узлов, подвергшихся вследствие выраженного мультисистемного синдрома резкому обеднению лимфоидной ткани с адипоцитарным замещением. Также воспалительная инфильтрация имела место и в других внутренних органах (печень, органы желудочно-кишечного тракта и др.), но была выражена в них существенно меньше, чем в вышеописанных анатомических локусах.

На основании результатов аутопсии в сопоставлении с клиническими данными, результатами прижизненных исследований был установлен заключительный патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: БК, ДМВС: полиангиит мелко- и среднекалиберных сосудов, очаговый коронарит, панкардит, интерстициальная пневмония, интерстициальный нефрит, серозные менингит и венит, портальный гепатит, адреналит, эзофагит, трахеит, полисерозит, множественные воспалительные инфильтраты жировой клетчатки забрюшинного пространства, грудной и брюшной полостей. Осложнения основного заболевания: острый респираторный дистресс-синдром (гиалиновые мембраны), вторичное иммунодефицитное состояние (истощение лимфоидной ткани лимфатических узлов, акцидентальная инволюция тимуса), вторичный гемофагоцитарный лимфогистицитоз, ДВС-синдром (фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла), некрозы извитых канальцев почек, полиорганная недостаточность, отек головного мозга. Сопутствующее заболевание: перенесенная новая коронавирусная инфекция COVID-19 (по анамнестическим и серологическим данным). Таким образом, у девочки с полной формой БК, установленной по клиническим критериям [18], развился ДМВС, диагностированный на основании диагностических критериев ВОЗ [14], морфологическим выражением которого стали многочисленные воспалительные инфильтраты (преимущественно лимфо-моноцитарно-макрофагальные, в меньшей степени гранулоцитарные) в различных органах, морфологическая картина полностью соответствовала названию заболевания. В результате прогрессирования данного синдрома развились тяжелая полиорганная недостаточность и токсический шок, которые и явились непосредственной причиной смерти. Для диагностики синдрома активации макрофагов было недостаточно диагностических критериев [19].

ДМВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, приводит к серьезным и опасным для жизни кардиоваскулярным осложнениям, требующим интенсивной терапии, как у ранее здоровых детей и подростков, что демонстрирует приведенное наблюдение, так и имеющих коморбидные заболевания (чаще всего это ожирение и бронхиальная астма) [5, 12]. ДМВС и БК имеют общие патогенетические механизмы. К ним можно, в частности, отнести гиперцитокинемию, спровоцированную воспалительными цитокинами. Так, важным медиатором, концентрация которого повышается в крови у больных с ДМВС и БК, является ИЛ-6

[3, 6, 20, 21]. У погибшей пациентки его концентрация была повышена практически в 90 раз. С гиперцитокинемией связано назначение при ДМВС противовоспалительного лечения. Несвоевременное начало данной терапии, поздняя госпитализация повышают риск неблагоприятного исхода. ДМВС обычно развивается через 1–6 недель после перенесенной COVID-19. У большинства пациентов с ДМВС определяются в повышенном титре IgG к SARS-CoV-2, которые могут иметь важное патогенетическое значение для развития цитокинового шторма, лежащего в основе данного синдрома, за счет влияния на продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами [22]. Результаты аутопсий детей, умерших от COVID-19, немногочисленны [23–25]. Сообщается о миокардите у 11-летнего ребенка, погибшего от ДМВС и шока, при этом SARS-CoV-2 был обнаружен в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, макрофагах, нейтрофилах и фибробластах с помощью ПЦР и электронной микроскопии, что может свидетельствовать о гематогенной диссеминации вируса. При аутопсии выявлен миокардит с некрозом кардиомиоцитов, небольшим количеством эозинофилов в инфильтрате, перикардит и эндокардит с интенсивным и диффузным воспалением тканей. Микротромбы были обнаружены в легочных артериолах и капиллярах клубочков почек, при этом изменения в легких, свидетельствующие о пневмонии, были умеренные [23]. В другой публикации сообщается об эозинофильном миокардите у 17-летнего подростка, умершего от COVID-19 [24]. В нашем наблюдении эозинофилы в инфильтрате в сердце не были обнаружены. При этом во всех указанных публикациях, посвященных результатам аутопсии, общие симптомы COVID-19 у умерших пациентов отсутствовали, за исключением лихорадки, поражение нижних дыхательных путей отсутствовало или было легким, без полиорганного поражения. Напротив, наше наблюдение демонстрирует системную клиническую манифестацию заболевания, посмертные воспалительные изменения не только в сердце, но и в сосудах, различных органах и тканях, что позволяет расценивать ДМВС как системный SARS-CoV-2-ассоциированный

васкулит, подобно другим васкулитам, ассоциированным с определенной этиологией, представленным в современной классификации системных васкулитов Чэпел Хилл [26]. О сходных с выявленными нами изменениями на аутопсии при мультисистемном воспалительном синдроме у умершего от COVID-19 31-летнего пациента в виде эндотелиита сердечных сосудов и мультисистемного васкулита мелких сосудов сообщают S.E. Fox и соавт. [27]. Надеемся, что представленное наблюдение может помочь пролить свет на понимание сложного взаимодействия между ДМВС, БК и COVID-19 у детей.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X

Novikova Yu.Yu.  0000-0001-6164-027X

Abramov D.S.  0000-0003-3664-2876

Angel A.E.  0000-0003-1287-3039

Glazyrina A.A.  0000-0002-2397-3484

Kantemirova M.G.  0000-0002-5153-0146


Kryshova E.S.  0000-0001-5755-6470

Kurbanova S.Kh.  0000-0003-0509-1055

Petryaykina E.E.  0000-0002-8520-2378

Rtishchev A.Yu.  0000-0002-1456-8073

Tigai Zh.G.  0000-0003-4994-7193

Kharkin A.V.  0000-0001-5571-2695

Shalatonin M.P.  0000-0002-9768-9646

Литература

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

3. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6; 395 (10239): 1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.

4. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д.,

Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д., и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (3): 187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123.

5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med*. 2020 Jul 23; 383 (4): 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. Epub 2020 Jun 29. (дата обращения: 10.07.2020).

6. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Epub ahead of print.

7. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21; 324 (3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
8. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog. Pediatr. Cardiol*. 2020 May 23: 101232. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
9. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23; 395 (10237): 1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
10. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Курбанова С.Х., Глазырина А.А., Коровина О.А. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (3): 219–229. doi: 10.15690/pf.v17i3.2126.
11. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Абрамов Д.С., Глазырина А.А., Зверева Н.Н., Кантемирова М.Г. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие. Д.Ю. Овсянников, Е.Е. Петрайкина, ред. М.: РУДН, 2020: 62.
12. Ahmed M, Advanib S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep; 26: 100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527. (дата обращения: 01.09.2020).
13. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (дата обращения: 01.06.2020).
14. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 01.06.2020).
15. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. О.В. Зайратьянц, ред. М.: ДЗМ, 2020: 116.
16. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Лила А.М., Ананьева Л.П., Лисицина Т.А. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (4): 353–367. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367.
17. Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Лейкоцитокластический васкулит. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (35): 20–24. doi: 10.33978/23073586201915352024.
18. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (17): e927–e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
19. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (3): 566–576. doi: 10.1002/art.39332.
20. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki Disease: Etiopathogenesis and Novel Treatment Strategies. *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2017; 13 (3): 247–258. doi: 10.1080/1744666X.2017.1232165.
21. Yue-Hin Loke, Charles I. Berul, Ashraf S. Harahsheh, FACC, FAAP. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Is There a Linkage to Kawasaki Disease? *Trends Cardiovasc. Med*. 2020 Oct; 30 (7): 389–396. doi: 10.1016/j.tcm.2020.07.004. Epub 2020 Jul 20. (дата обращения: 20.09.2020).
22. Hoepel W, Chen H-J, Allahverdiyeva S, Manz X, Aman J, Bonta P, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.190140> (дата обращения: 14.07.2020).
23. Dolhnikoff M, Ferranti JF, de Almeida MRA, Duarte-Neto AN, Gomes-Gouvêa MS, Degaspere NV, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2020; 4: 790–794. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1.
24. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal eosinophilic myocarditis in a healthy 17-year-old male with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr. Pathol*. 2020; 39: 263–268. doi: 10.1080/15513815.2020.1761491.
25. Gnecci M, Moretti F, Bassi EM, Leonardi S, Totaro R, Perotti L, et al. Myocarditis in a 16-year-old boy positive for SARS-CoV-2. *Lancet*. 2020; 395: e116. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31307-6.
26. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов. *Терапевтический архив*. 2014; 5: 94–98.
27. Fox SE, Lameira FS, Rinker EB, Vander Heide RS. Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. *Ann. Intern. Med*. 2020 Jul 29: L20-0882. doi: 10.7326/L20-0882. (дата обращения: 14.07.2020).